

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

204 802 B

(21) A bejelentés száma: 5098/88
(22) A bejelentés napja: 1988. 09. 30.
(30) Elsőbbségi adatok:
249 608/87 1987.10.02. JP
236 295/88 1988.09.22. JP

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 265/36

C 07 D 279/16

A 61 K 31/535

A 61 K 31/54

(40) A közzététel napja: 1990. 02. 28.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1992.02.28. SZKV 92/02

(72) Feltalálók:

Eisuke, Kojima, Koga-shi, Ibaragi-ken (JP)
Shizuyoshi, Fujimori, Shimotsuga-gun, Tochigi-ken (JP)
Katsuya, Awano, Oyama-shi, Tochigi-ken (JP)

(73) Szabadalmas:

Kyorin Pharmaceutical Co. Ltd., Tokió (JP)

**(54) Eljárás új benzoxazin és benziliazin-származékok és ilyen vegyületeket
tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új, elsősorban antireuma-
toid és immunmoduláns hatású (I) általános képletű
vegyületek előállítására. Az (I) általános képletben

R¹ és R³ egymástól függetlenül hidrogén- vagy ha-
logénatomot jelent,

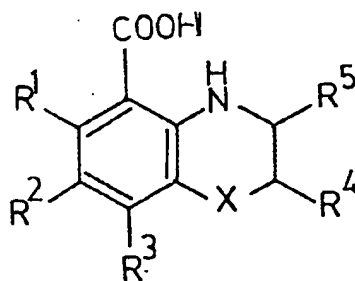
R² hidrogén- vagy halogénatomot vagy 1-3 szén-
atomot tartalmazó alkilcsoportot, 1-3 szénatomot
tartalmazó alkoxycsoportot, nitrocsoportot, ciano-

csoportot, karboxilcsoportot, 1-3 szénatomot tartal-
mazó alkanoil-aminocsoportot vagy tozil-aminocso-
portot jelent,

R⁴ jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport,

R⁵ hidrogénatomot, 1-3 szénatomot tartalmazó
alkilcsoportot vagy fenilcsoportot jelent, és

X jelentése oxigén- vagy kénatom vagy szulfinil-
vagy szulfonilcsoport.



(I)

A leírás terjedelme: 12 oldal (ezen belül 3 lap ábra)

HU 204 802 B

A találmány tárgya eljárás új, gyűrűs antranilsav-származékok és ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. Közelebbről a találmány tárgya eljárás új, gyűrűs antranilsav-származékok, valamint savakkal és bázisokkal képzett sóik előállítására, illetve olyan gyógyászati készítmények előállítására, amelyeknek immunmoduláns tulajdonságaik vannak és antireumatikus hatásúak.

Felismertük, hogy az új (I) általános képletű gyűrűs antranilsav-származékok, valamint savakkal és bázisokkal képzett sóik értékes gyógyhatásúak. Az (I) általános képletben

R¹ és R³ egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot jelent,

R² hidrogén- vagy halogénatomot vagy 1-3 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot, 1-3 szénatomot tartalmazó alkoxycsoportot, nitrocsoportot, cianocsoportot, karboxilcsoportot, 1-3 szénatomot tartalmazó alkanoilaminocsoportot vagy tozil-aminocsoportot jelent,

R⁴ jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport,

R⁵ hidrogénatomot, 1-3 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot vagy fenilcsoportot jelent, és

X jelentése oxigén- vagy kénatom vagy szulfonil- vagy szulfonilcsoport.

Ismertesek olyan gyűrűs antranilsav-származékok, amelyeknél aminocsoportok kapcsolnak össze benzolgyűrűket. Így például Ziegler, E. és munkatársai a *Monatsch. Chem.*, 94, 698 (1963) vagy 95, 59 (1964) szakirodalmi helyen ismertetik 1,7-trimetilén-izatinok oxidálását hidrogén-peroxiddal vizes-alkálikus közegben. Satyendraneth C. és munkatársai, J. *Ann. Melai Univ.*, 2, 227 (1933), Povarov L.S. és munkatársai az *Izv. Akad. Nauk SSSR. Serkhim*, 144 9166) vagy Wad, C.G. és munkatársai a J. *Heterocycl. Chem.*, 2, 414 (1965) szakirodalmi helyen ugyanezen vegyületek előállítására kinolin-8-karbonsav redukálása vagy ciklizálása útján ismertetnek módszereket.

Mindezek a szakirodalmi módszerek azonban csak igen korlátozott számú, X helyén -NH-csoportot tartalmazó vegyület előállítását ismertetik, továbbá egyikük sem tesz említést farmakológiai hatékonyságról.

A baktériumok, vírusok vagy autoantigének vagy a T-sejtek kitokinin-szabályozásában bekövetkező elváltozások hatására létrejövő, immunbázisú krónikus gyulladásos megbetegedések közé tartozik a reumás ízületi gyulladás és más autoimmun megbetegedések, így például a szisztémikus bőrtuberkulózis, a pikkelysömörös ízületi gyulladás, az autopiás bőrgyulladás és az ízületmeregvedéses csigolyagyulladás. Különösen a reumás ízületi gyulladásban szenvedő betegeknél tapasztalhatók a legkülönbözőbb immunológiai elváltozások, így például a szuppresszor-hatású T-sejtek csökkent működése és/vagy a B-sejtek túlzott aktivitása.

A mai gyakorlatban a leginkább nem-szteroid-típusú gyulladásgátló anyagokat hasznosítanak elsősorban a reumás ízületi gyulladás és más, immunológiai rendellenességekből adódó megbetegedések kezelésére. Bár ezek a hatóanyagok a betegek szimptomáinak a

kezelésére alkalmasak, nem hatnak azonban a megbetegedést okozó immunológiai rendellenességek vonatkozásában vagy a teljes megbetegedési folyamat vonatkozásában. Továbbá ezeknek a hatóanyagoknak hosszabb időn át való alkalmazása esetében súlyos mellékhatások jelentkeznek, melyeket a szakirodalom részletesen ismertet.

Másfelől az alapmegbetegedés vonatkozásában hatásos antireumatikus hatóanyagok, így például az aranytartalmú vegyületek és a D-penicillamin csekély akut gyulladásgátló hatást mutatnak, ugyanakkor lassítják vagy megállítják a szövetek lebomlását és különösen az ízületi károsodások kifejlődését. Ugyanakkor in vivo immunomoduláns hatást fejtenek ki. Így tehát a kezelendő személy immunválaszának módosítása logikus terápiás megközelítésnek látszik immunbázisú krónikus gyulladások esetében.

Antireumatikus hatású hatóanyagok kifejlesztése kapcsán végzett széles körű kutatásaink eredményeképpen felismertük tehát, hogy a bevezetőben említett (I) általános képletű új antranilsav-származékok, valamint savakkal vagy bázisokkal alkotott sóik immunmoduláns hatásúak és ugyanakkor a szuppresszív hatású T-sejtek szaporodását nagymértékben elősegítik, így kitűnően hatásosak a reumatikus ízületi gyulladás kezelésében.

Az (I) általános képletben tehát

R¹ és R³ egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot jelent,

R² hidrogén- vagy halogénatomot vagy 1-3 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot, 1-3 szénatomot tartalmazó alkoxycsoportot, nitrocsoportot, cianocsoportot, karboxilcsoportot, (1-3 szénatomot tartalmazó) alkanoil-aminocsoportot vagy tozil-aminocsoportot jelent,

R⁴ jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport,

R⁵ hidrogénatomot, 1-3 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot vagy fenilcsoportot jelent, és

X jelentése oxigén- vagy kénatom vagy szulfonil- vagy szulfonilcsoport.

Közelebbről az (I) általános képletű vegyületek helyettesítőinek esetében az alkilcsoport, alkoxycsoport vagy alkanoil-aminocsoport alkilrésze egyenes vagy elágazó láncú, 1-3 szénatomot tartalmazó alkilrész, így például metil-, etil-, n-propil- vagy izopropilcsoport lehet. A „halogénatom” kifejezés alatt a fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot értjük.

Az (I) általános képletű vegyületeket a találmány értelmében többféle módon állíthatjuk elő.

a) Az (I) általános képletű vegyületeket például a (II) általános képletű vegyületek bázikus oldattal való kezelése, majd oxidálása útján állítjuk elő. Jellegzetes módon úgy járunk el, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet hidrolízisnek vetünk alá egy alkalmas bázis, így például nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid csekély moláris feleslegben vett mennyiségének egy alkalmas oldószerrel, így például vízzel vagy vizes alkohollal készült oldatával végzett kezelés útján, majd ezt követően egy enyhe oxidálószer, így például hidrogén-peroxid-

oldat vagy perácetsav ekvimoláris mennyiségnél nagyobb mennyiségével oxidálást végzünk. Célszerűen a reakcióhőmérsékletet 0 és 50 °C, míg a reakcióidőt 0,5 és 3 óra között választjuk meg.

Ha a (II) általános képletű vegyületben X jelentése kénatom, akkor az X helyén kénatomot, szulfonilcsoportot vagy szulfonilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű termékek képződését elsősorban az oxidálószer mennyisége és a reakcióhőmérséklet szabályozásával határozzuk meg.

Az ennél a módszernél kiindulási anyagként használt (II) általános képletű vegyületek közül egyesek ismertek a 60-243088 számú japán közrebocsátási iratból, míg mások könnyen előállíthatók ismert módszerekkel.

Az előzőekben említett (II) általános képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és X jelentése a korábban megadott.

b) Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók a (IV) általános képletű vegyületekből – a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és X jelentése a korábban megadott, míg R^7 1–3 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot vagy benzilcsoportot jelent – hidrolízis vagy redukálás útján. Jellemzően úgy járunk el, hogy valamely, R^7 helyén 1–3 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot hordozó (IV) általános képletű vegyületet hidrolízisnek vetünk alá egy alkalmas bázis, így például nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid egy alkalmas oldószerrel, így például metanolal vagy etanolal készült oldatával szobahőmérsékleten, vagy megemelt hőmérsékleten keverés közben. Eljárhatunk úgy is, hogy valamely, R^7 helyén benzilcsoportot hordozó (IV) általános képletű vegyületet redukálásnak vetünk alá egy alkalmas katalizátor, így például 10 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében egy alkalmas oldószerben, így például dimetil-formamidban hidrogéngáz-atmoszférában.

i) Az X helyén kénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek, azaz a (IV) általános képletű vegyületek előállíthatók az X helyén szulfonilcsoportot vagy szulfonilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületekből, azaz az (V) általános képletű vegyületekből. Jellemzően módon úgy járunk el, hogy valamely (V) általános képletű vegyületet egy alkalmas redukálószerrel, így például ón(II)-kloriddal, titán(III)-trikloriddal vagy difosfor-tetrajodiddal, vagy pedig nátrium-bórhidriddel vagy lítium-alumínium-hidriddel redukálunk egy alkalmas oldószerben, így például metanolban, vízben vagy diklór-metánban szobahőmérsékleten vagy megemelt hőmérsékleten, keverés közben.

Az előzőekben említett (V) és (VI) általános képletekben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a korábban megadott, míg n értéke 1 vagy 2.

Az (V) általános képletű vegyületek viszont előállíthatók a (VI) általános képletű vegyületek oxidálása útján. Jellemzően módon úgy járunk el, hogy valamely (VI) általános képletű vegyületet ekvivalens mennyiségben vagy feleslegben vett enyhe oxidálószerrel, így például 3-klór-perbenzoesavval vagy hidrogén-pero-

xiddal oxidálunk egy alkalmas oldószerben, így például diklór-metánban vagy egy alkoholban szobahőmérsékleten vagy megemelt hőmérsékleteken, keverés közben.

5 Az X helyén szulfonilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek, azaz a (VIII) általános képletű vegyületek előállíthatók az X helyén szulfonilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületekből, azaz a (VII) általános képletű vegyületekből oxidálás útján. Jellemzően módon úgy járunk el, hogy valamely (VII) általános képletű vegyületet ekvivalens mennyiségben vagy feleslegben vett mennyiségben vett enyhe oxidálószerrel, így például 3-klór-perbenzoesavval vagy hidrogén-peroxiddal oxidálunk egy alkalmas oldószerben, így például diklór-metánban vagy alkoholban, szobahőmérsékleten vagy megemelt hőmérsékleten, keverés közben.

Az előzőekben említett (VII) és (VIII) általános képletekben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a korábban megadott.

ii) Az R^2 helyén 1–3 szénatomot tartalmazó alkanoilaminocsoportot vagy tozilaminocsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek, azaz a (XII) általános képletű vegyületek előállíthatók úgy, hogy az R^2 helyén aminocsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületeket a (XI) általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk (az amino-vegyületek a nitro-vegyületek redukálásával készíthetők). Jellemzően módon úgy járunk el, hogy valamely megfelelő (I) általános képletű vegyületet valamely (XI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk egy alkalmas bázis, így például trietil-amin vagy piridin jelenlétében egy alkalmas oldószerben, így például dimetil-formamidban vagy dioxánban szobahőmérsékleten, keverés közben.

A (XI) általános képletben R^8 jelentése 1–3 szénatomot tartalmazó alkanoilcsoport vagy tozil-csoport, míg Y jelentése halogénatom. A (XII) általános képletben R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 és X jelentése a korábban megadott.

iii) Az R^2 helyén cianocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek, azaz a (XIV) általános képletű vegyületek előállíthatók R^2 helyén bromatomot hordozó (I) általános képletű vegyületekből, azaz a (XIII) általános képletű vegyületekből cianogénezőszerekkel való reagáltatás útján. Jellemzően módon úgy járunk el, hogy valamely (XIII) általános képletű vegyületet egy cianogénezőszerekkel, így például réz(I)-cianiddal, kálium-cianiddal vagy nátrium-cianiddal reagáltatunk egy alkalmas oldószerben, így például dimetil-formamidban, piridinben vagy N-metil-pirrolidonban, megemelt hőmérsékleten keverés közben.

Az előzőekben említett (XIII) és (XIV) általános képletekben R^1 , R^3 , R^4 , R^5 és X jelentése a korábban megadott.

iv) Az R^2 helyén karboxilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek, azaz a (XV) általános képletű vegyületek előállíthatók a (XIV) általános képletű vegyületek hidrolízálása útján. Jellemzően mó-

don úgy járunk el, hogy valamely (IXV) általános képletű vegyületet egy alkalmas bázis, így például nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid jelenlétében egy alkalmas oldószerben, így például etanolban vagy metanolban hidrolizálunk.

Az előzőekben említett (XV) általános képletben R^1, R^3, R^4, R^5 és X jelentése a korábban megadott.

A (I) általános képletű vegyületek átalakíthatók továbbá megfelelő sóikká egy savval vagy bázissal végzett kezelés útján. E célra savként használhatunk szerves savakat, így például hidrogén-kloridot, kénsavat vagy foszforsavat, továbbá szerves savakat, így például metán-szulfonsavat, tejsavat, ecetsavat, citromsavat vagy borkósavat. Bázisként használhatunk például alkálifém-tartalmú bázisokat, így például nátriumot vagy káliumot tartalmazó bázisokat.

A találmányt közelebbről a következő referencia-példákkal és példákkal kívánjuk megvilágítani.

1. referenciapélda

8-nitro-2,3-dihidro-pirroló[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-5,6-dion

Jeges hűtés és keverés közben 33,1 g 2,3-dihidro-pirroló[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-5,6-dion ecetsav és ecetsavanhidrid 1:1 térfogatarányú elegyből 200 ml-re készült oldatához cseppenként hozzáadunk 9,4 ml füstölő salétromsavat, majd az így kapott reakcióelegyet ugyanezen a hőmérsékleten (0 °C) 0,5 órán át és ezután szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet 500 ml jeges vízbe öntjük, majd a képződött csapadékot szűrővel elkülönítjük. A csapadékot ezután vízzel mossuk, majd szárítjuk. Így 26,9 (65,5%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk. A szűrletet kloroformmal extraháljuk, majd az extraktumot egymás után vízzel, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Így további 2,9 g cím szerinti vegyületet kapunk. A terméket ezután acetonnitrilből átkristályosítjuk, amikor 230–232 °C olvadáspontú sárga tűkristályokat kapunk.

2. referenciapélda

3-fenil-2,3-dihidro-pirroló[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-5,6-dion

(a) (3,4-dihidro-3-fenil-2H-1,4-benzoxazin-4-ül-kar-bonil-metil)-piridinium-klorid

Keverés és jeges hűtés közben 15,6 g 3,4-dihidro-3-fenil-2H-1,4-benzoxazin 250 ml, 5,85 g piridint tartalmazó vízmentes benzollal készült oldatához cseppenként hozzáadunk 8,36 g klór-acetil-klorid 50 ml vízmentes benzollal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet 3 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyhez 300 ml vizet adunk a kicsapódott sók feloldása céljából, majd benzollal extrahálást végzünk. Az extraktumot vízzel, majd telített vizes nátri-

um-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Ekkor 21,3 g (kvantitatív hozam) mennyiségben N-(klór-acetil)-3,4-dihidro-3-fenil-2H-1,4-benzoxazint kapunk. Ezt a vegyületet etanolból átkristályosítva 131–132 °C olvadáspontú színtelen tűkristályokat kapunk.

Az előbbi klór-acetil-származék és 150 ml piridin elegyét visszafolyatós hűtő alkalmazásával 10 percen át forraljuk, majd szobahőmérsékletre lehűtjük és benzollal eldörzsöljük. Az oldószer dekantálása után a maradékhoz acetont adunk, majd a képződött csapadékot szűrővel elkülönítjük, acetonnal mossuk és szárítjuk. Így 27,1 g (70%) mennyiségben a lépés című vegyületet kapjuk.

(a) 3,4-dihidro-4-[2-(4-dimetilamino-fenil-imino)-acetil]-3-fenil-2H-1,4-benzoxazin-N'-oxid

Az előző lépésben kapott piridinium-klorid-származékból 11,9 g-nak 50 ml vízzel készült oldatához hozzáadunk 4,8 g 4-nitrozo-N,N-dimetil-anilint 50 ml dimetil-formamiddal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet 0 °C-ra lehűtjük és ezután intenzív keverés közben cseppenként hozzáadunk 16 ml 2n vizes nátrium-hidroxid-oldatot. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet szobahőmérsékleten további 2 órán át keverjük, majd intenzív keverés közben cseppenként 300 ml vizet adunk hozzá. Az ekkor kivált csapadékot szűrővel elkülönítjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Így 5,5 g (42,8%) mennyiségben a lépés című vegyületet kapjuk sárgászöld por alakjában. Ezt a terméket acetonnitrilből átkristályosítva 180–183 °C olvadáspontú sárgászöld kristályokat kapunk.

(c) 3-fenil-2,3-dihidro-pirroló[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-5,6-dion

Jeges fürdőben keverés közben 40 ml tömény sósavoldathoz kis adagokban hozzáadunk az előző lépésben kapott 5,5 g közti-terméket. Az így kapott reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd 1 éjszakán át állni hagyjuk és ezután 40 ml vízben öntjük. A képződött vörös színű csapadékot szűrővel elkülönítjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Így 3,5 g (96,3%) mennyiségben a lépés és egyben a példa című vegyületet kapjuk. Izopropanolból végzett átkristályosítás után 169–171 °C olvadáspontú sötétvörös tűkristályok képződnek.

3. referenciapélda

2-fenil-2,3-dihidro-pirroló[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-5,6-dion

A 2. referenciapéldában ismertetett módon járunk el, kiindulási anyagként 3,4-dihidro-2-fenil-2H-1,4-benzoxazint használva. Így 58,3%-os összhozammal kapjuk a cím szerinti vegyületet.

4-6. referenciapéldák

A 1-3. referenciapéldákban ismertetett módon eljárva az 1. táblázatban felsorolt (II) általános képletű vegyületek állíthatók elő.

1. táblázat

Referencia sorszáma	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Hozam(%)	o.p.(°C)*
4.	O	Cl	H	H	H	H	66,5	232
5.	O	H	NO ₂	Cl	H	H	86,5	259-260
6.	S	H	H	Cl	H	H	77,5	217-219

*: átkristályosításhoz használt oldószer, acetonitril

7. referenciapélda

8-bróm-2,3-dihidro-pirrolo[1,2,3-de]-1,4-benzotiazin-5,6-dion

2,05 g 2,3-dihidro-pirrolo[1,2,3-de]-1,4-benzotiazin-5,6-dion 40 ml ecetsavval készült oldatához csepenként hozzáadjuk 0,5 ml elemi bróm 10 ml ecetsavval készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 5 órán át keverjük és ezután 200 ml jeges vízbe öntjük. A képződött csapadékot szűrővel elkülönítjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Így 2,10 g (73,9%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk, amelyet acetonitrilből átkristályosítva 196 °C olvadáspontú sötétvörös tűkristályok képződnek.

1. példa

7-klór-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-5-karbonsav

Keverés közben 4,47 g 8-klór-2,3-dihidro-pirrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-5,6-dion 50 ml vízzel készült szuszpenziójához hozzáadjuk 30 ml 2n vizes nátrium-hidroxid-oldatot, majd az így kapott keveréket addig keverjük, míg oldatot kapunk. Az oldathoz ezután hozzáadjuk 20 ml 30%-os vizes hidrogén-peroxid-oldatot, majd az ekkor kapott elegyet 1 órán át keverjük. Ezután az oldhatatlan anyagot kiszűrjük, majd a szűrletet tömény sósavoldattal megsavanyítjuk. A kivált sárga csapadékot szűrővel elkülönítjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Így 3,44 g (80,5%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk. 75 ml benzolból végzett átkristályosítás után 209–210 °C olvadáspontú, halványsárga hasábkristályok képződnek.

Elemzési eredmények a C₉H₈ClNO₃ képlet alapján:

Számított: C% = 50,60, H% = 3,77, N% = 6,56;
Talált: C% = 50,73, H% = 3,73, N% = 6,50.

2. példa

7-bróm-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-5-karbonsav

4,6 g 8-bróm-2,3-dihidro-pirrolo[1,2,3-de]-1,4-benzotiazin-5,6-dion 50 ml vízzel készült szuszpenziójához hozzáadjuk 30 ml 2n nátrium-hidroxid-oldatot, majd az így kapott reakcióelegyet 30 percen át keverjük és ezután enyhén megsavanyítjuk, tömény sósavoldattal adagolva. A képződött kristályokat szűrővel elkülönítjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Így 4,1 g (92,3%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk, amelyet etanolból átkristályosítva 205–206 °C ol-

vadáspontú (bomlik), halványsárga tűkristályok kaphatók.

Elemzési eredmények a C₉H₈BrNO₂S képlet alapján:

Számított: C% = 39,43, H% = 2,94, N% = 5,11;
Talált: C% = 39,31, H% = 2,87, N% = 5,10.

3. példa

7-bróm-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-5-karbonsav-1,1-dioxid

6 g 8-bróm-2,3-dihidro-pirrolo[1,2,3-de]-1,4-benzotiazin-5,6-dion 50 ml vízzel készült szuszpenziójához hozzáadjuk 30 ml 2n nátrium-hidroxid-oldatot, oldatot kapva. Ehhez az oldathoz 20 ml 35%-os vizes hidrogén-peroxid-oldatot adjuk, majd az így kapott reakcióelegyet 1 órán át keverjük hűtés nélkül. Ezt követően a reakcióelegyet enyhén megsavanyítjuk tömény sósavoldattal adagolása útján. A képződött csapadékot szűrővel elkülönítjük, vízzel mossuk, szárítjuk. Így 5,80 g (90,3%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk, amelyet etanolból átkristályosítva 250–251 °C olvadáspontú (bomlik), színtelen kristályok kaphatók.

Elemzési eredmények a C₉H₈BrNO₄S képlet alapján:

Számított: C% = 35,31, H% = 2,63, N% = 4,58;
Talált: C% = 35,21, H% = 2,62, N% = 4,71.

4. példa

7-bróm-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-5-karbonsav-1-oxid

500 mg 7-bróm-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-5-karbonsav 80 ml metanolal készült oldatához hozzáadjuk 40 ml 0,05 mólos vizes nátrium-metaperjodát-oldatot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 5 órán át keverjük és ezután 500 ml vízzel hígítjuk. Ezt követően reakcióelegyet betöményítjük mindaddig, míg kristályok kezdenek kiválni. A kristályokat elkülönítjük, majd szárítjuk. Így 300 mg (57,5%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk, amelyet etanolból átkristályosítva 254–255 °C olvadáspontú (bomlik), halványsárga kristályok kaphatók.

Elemzési eredmények a C₉H₈BrNO₃S képlet alapján:

Számított: C% = 37,26, H% = 2,78, N% = 4,83;
Talált: C% 37,29, H% 2,66, N% = 4,82.

5–21. példák

Az 1–4. példákban ismertetett módon eljárva a 2–3.

táblázatban felsorolt (I) általános képletű vegyületek állíthatók elő.

2. táblázat

A példa	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Hozam (%)	o.p.(°C)*	Elemzési eredmények számított (%)		
									C	H	N
5.	O	H	F	Cl	H	H	86,5	213-234 (A)	46,67 46,73	3,05 3,04	6,05 6,10
6.	O	H	CH ₃	H	H	H	39,3	197-197, 5(A)	62,16 62,18	5,74 5,68	7,25 7,17
7.	O	H	H	H	H	H	81,5	185,5-186 (B)	60,33 60,36	5,06 5,01	7,82 7,80
8.	O	H	H	Cl	H	H	84,8	225-226 (A)	50,60 50,52	3,77 3,68	6,56 6,53
9.	O	H	Br	Cl	H	H	49,1	233-235 (A)	36,95 37,40	2,41 2,41	4,79 5,05
10.	O	Cl	H	H	H	H	60,0	156 (A)	50,60 50,53	3,77 3,71	6,56 6,56
11.	SI	H	H	Cl	H	H	76,0	257 (A)	44,00 44,05	3,28 3,18	5,70 5,67
12.	O	H	NO ₂	H	H	H	73,0	270 bomlik (A)	48,22 48,30	3,60 3,57	12,50 12,56
13.	O	H	H	H	H	Ph	74,1	196-197 (A)	70,58 70,41	5,13 5,11	5,49 5,46
14.	O	H	F	H	H	H	29,2	178 (A)	54,83 54,58	4,09 3,99	7,10 7,00
15.	O	H	NO ₂	Cl	H	H	98,6	295 (C)	41,80 41,71	2,73 2,74	10,83 10,81

*: átkristályosításhoz használt oldószer, A: etanol, B: benzol, C: acetonitril

3. táblázat

A példa	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Hozam (%)	o.p.(°C)*	Elemzési eredmények számított (%)		
									C	H	N
16.	O	H	CMe	H	H	H	61,7	164	57,41 57,29	5,30 5,27	6,70 6,65
17.	O	H	H	H	Ph	H	36,6	215	70,58 70,59	5,13 5,10	5,49 5,51
18.	S	H	H	H	H	H	67,1	187	55,37 55,13	4,64 4,55	7,17 7,19
19.	SO ₂	H	H	H	H	H	92,6	274	47,57 47,50	3,99 3,92	6,16 6,13
20.	S	H	Cl	H	H	H	65,2	215	47,06 47,11	3,51 3,58	6,10 6,12
21.	SO ₂	H	Cl	H	H	H	56,2	287	41,31 41,38	3,08 3,07	5,15 5,39

*: átkristályosításhoz használt oldószer, etanol

22. példa

3,4-dihidro-7-(p-toluol-szulfonil-amino)-2H-1,4-benzoxazin-5-karbonsav

A cím szerinti vegyület 5,3%-os hozammal állítható elő 3,4-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-5-karbonsavból szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében dimetil-formamidban végzett hidrogénezés, majd dioxánban trietil-amin jelenlétében p-toluol-

szulfonil-kloriddal végzett reagáltatás útján. A terméket etanolból átkristályosítva 213–215 °C olvadáspontú színtelen kristályok kaphatók.

Elemzési eredmények a C₁₆H₁₆N₂O₅S képlet alapján:

számított: C% = 55,16, H% = 4,36, N% = 8,04;

talált: C% = 54,87, H% = 4,88, N% = 7,75.

23. példa
7-(acetyl-amino)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-5-karbonsav

A cím szerinti vegyület 17,8%-os hozammal állítható elő 3,4-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-5-karbonsavból szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében dimetil-formamidban végzett hidrogénezés, majd dioxánban vizes nátriumhidroxid-oldat jelenlétében acetyl-kloriddal végzett reagáltatás útján. A terméket etanolból átkristályosítva 253 °C olvadáspontú sárga kristályok kaphatók.

Elemzési eredmények a $C_{11}H_{12}N_2O_4S$ képlet alapján:

számított: C% = 55,93, H% = 5,12, N% = 11,86;
talált: C% = 55,86, H% = 5,06, N% = 11,84.

24. példa
7-ciano-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-5-karbonsav

A cím szerinti vegyület 7,8%-os hozammal 7-bróm-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-5-karbonsavból állítható elő dimetil-formamidban kálium-karbonát jelenlétében benzil-bromiddal végzett észterezés, a kapott észternek dimetil-formamidban réz(II)-cianiddal végzett reagáltatása és végül a benzilcsoport szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében végrehajtott hidrogénezéssel való eltávolítása útján. Etanolból átkristályosítva 241–242 °C olvadáspontú sárga tükristályok kaphatók.

Elemzési eredmények a $C_{10}H_8N_2O_2S$ képlet alapján:

számított: C% = 54,53, H% = 3,66, N% = 12,72;
talált: C% = 54,47, H% = 3,70, N% = 12,53.

25. példa
3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-5,7-dikarbonsav

A cím szerinti vegyület 72,2%-os hozammal állítható elő 7-ciano-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-5-karbonsav-benzil-észterből (mely az előző példa vegyületéből benzilezéssel nyerhető) etanolban 1n vizes nátrium-hidroxid-oldat jelenlétében visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás, majd sósavas savanyítás útján. Dimetil-formamid és etanol elegyéből átkristályosítva 300 °C-nál magasabb olvadáspontú, sárga színű kristályok kaphatók.

Elemzési eredmények a $C_{10}H_8NO_4S$ képlet alapján:

számított: C% = 50,20, H% = 3,79, N% = 5,85;
talált: C% = 50,13, H% = 3,85, N% = 5,87.

26. példa
3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-5,7-dikarbonsav-1-oxid

7-ciano-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-5-karbonsav-benzil-észterből a 4. példában ismertetett módszerrel 88,9%-os hozammal 7-ciano-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-5-karbonsav-benzil-észter-1-oxidot állítunk elő, majd ebből a vegyületből a 25. példában ismertetett módon 81,7%-os hozammal állítjuk

elő a cím szerinti vegyületet. Dimetil-formamid és etanol elegyéből végzett átkristályosításakor 300 °C-nál magasabb olvadáspontú, színtelen tükristályok kaphatók.

Elemzési eredmények a $C_{10}H_8NO_5S$ képlet alapján:

Számított: C% = 47,06, H% = 3,55, N% = 5,49;
Talált: C% = 46,84, H% = 3,58, N% = 5,58.

27. példa
8-klór-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-5-karbonsav

2,5 g 8-klór-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-5-karbonsav-1-oxid és 4,51 g ón(II)-klorid-dihidrát 20 ml metanollal készült elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával 21 órán át forraljuk, majd 200 ml etil-acetátot adunk hozzá.

Az így kapott keveréket vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk.

A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként diklór-metán és etanol 9:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 450 mg (19,6%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk, amelyet etanolból átkristályosítva 220 °C olvadáspontú sárga tükristályok kaphatók.

Elemzési eredmények a $C_9H_8ClNO_2S$ képlet alapján:

Számított: C% = 47,06, H% = 3,51, N% = 6,10;
Talált: C% = 47,12, H% = 3,50, N% = 6,09.

A következő kísérleti példákban bemutatjuk, hogy a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek immunomoduláns és gyulladásgátló hatásúak in vivo. Ezek a példák tehát igazolják, hogy a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek feltételezhetően felhasználhatók reumás ízületi gyulladás és más autoimmun megbetegedések esetében immunomoduláns és betegségmódosító hatóanyagként.

1. kísérleti példa
Juh vörösvértestjei (SRBC) vonatkozásában az antitest-válasz felerősítése

BALB/c törzsbe tartozó, hím egereket immunizáltunk intravénásan 1×10^7 SRBC beadagolása után. 2 nappal később a lépben az anti SRBC-antitesteket képző sejteket meghatározzuk mint plakkot képző sejteket (PFC) az úgynevezett hemolitikus plakkmódszerrel, mely módszert Cunningham, A.J. és Szenberg, A. az Immunology, 14, 599 (1968) szakirodalmi helyen ismertetik. A találmány szerinti eljárással előállított kísérleti vegyületeket 0,3%-os karboxi-metil-celulóz-oldatban (CMC) szuszpendáltuk, majd orálisan adtuk be közvetlenül az antigén injektálása után.

Miként az 5. táblázatból látható, a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek beadása szignifikáns módon növeli az antitest-választ az SRBC vonatkozásában, ha az egereket az antigén szuboptimális dóziséval immunizáltuk.

5. táblázat

Kísérleti vegyület (a példa száma)	Dózis(mg/kg)	PFC/lép (átlag ± standard hiba)
kontroll	—	480± 48
1. példa	100	909± 72*

*: a kontrolltól szignifikánsan különbözik P,005 szinten

2. kísérleti példa

Concanavalin-A által kiváltott immunosuppresszió felerősítése

BALB/c törzsbe tartozó, hím egereket intraperitoneálisan immunizálunk 2×10^8 SBRC-vel. 5. nappal később eltávolítjuk lépüket, majd a hemolitikus PFC számát megállapítjuk.

A találmány szerinti eljárással előállított kísérleti vegyületeket 0,3%-os CMC-oldatban szuszpendáljuk, majd orálisan adjuk be az egereknek az antigén injekcióját megelőzően 24 órával. A kísérleti vegyületek orális beadása után azonnal intravénásan az egereknek 50 µg/egér dózisban Concanavalin-A-t (Con-A) adunk be.

Miként a 6. táblázatból látható, a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek beadása szignifikánsan felerősíti a Concanavalin-A által kiváltott immunosuppressziót, továbbá a szuppresszáns T-sejtek fokozott termelése észlelhető.

6. táblázat

Kísérleti vegyület (a példa sorszáma)	Con-A	PFC/lép (10^{-12}) (átlag± standard hiba)	Gátolás (%)	Fokozás (%)
kontroll	—	562± 18	—	—
	+	453± 17	19,4	—
1. példa (50mg/kg)	—	466± 10	17,1	—
	+	126± 14*	77,6	300,0
8. példa (50mg/kg)	—	565± 13	—	—
	+	209± 12	62,8	223,9

*: szignifikánsan differens a Con-A (+) kontrolltól a P,001 szinten

3. kísérleti példa

Lewis patkányokon adjuvánssal kiváltott ízületi gyulladásra kifejtett terápiás hatás

Csoportonként 8–8 hím Lewis-patkányból álló kísérleti csoportokban a jobb hátsó talpon ízületi gyulladást váltunk ki úgy, hogy intradermális injekciót adunk 0,5 mg/patkány arányban hővel előlt Mycobacterium butyricum sejteket (folyékony paraffinban szuszpendálva) adunk be. A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket 0,3%-os CMC-oldatban szuszpendálva orálisan adjuk be naponta egyszer 7 napon át az adjuváns injekcióját követő 10–16. napokon. Vízbemérítéssel mérjük a baloldali hátsó mancs térfogatát.

Miként a 7. táblázatban látható, a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek beadása szignifikánsan csökkenti a nem injektált (baloldali) hátsó láb duzzadását, azaz az adjuvánssal kiváltott ízületi gyulladásra kifejtett terápiás hatás bizonyítottnak tekinthető.

7. táblázat

Kísérleti vegyület (példa sorszáma)	Dózis (mg/kg)	Megnövelt baloldali lábtérfogat (ml) (átlag ± standard hiba)			
		17. nap	21. nap	24. nap	28. nap
kontroll	—	1,53± 0,19	1,88± 0,16	2,08± 0,18	2,08± 0,17
1. példa	100	0,85± 0,20*	1,17± 0,19**	1,24± 0,23*	1,28± 0,22**

*, **: szignifikánsan különbözik a kontrolltól P,050, illetve 0,025 szinten

4. kísérleti példa

Sprague Dawley patkányokon adjuvánssal kiváltott ízületi gyulladásra kifejtett terápiás hatás

8–8 hím Sprague Dawley (SD) patkányból álló kísérleti csoportokon a 3. kísérleti példában ismertetett módon ízületi gyulladást váltunk ki azzal a különbséggel, hogy a Mycobacterium butyricumot 0,6 mg/patkány arányban adagoljuk. A terápiás hatást egyébként az előző kísérleti példában ismertetett módon vizsgál-

juk. A találmány szerinti eljárással előállított kísérleti vegyületeket orálisan adjuk be naponta egyszer 7 napon át az adjuváns injekcióját követő 14–20. napokon. A kapott eredményeket a 8. táblázatban adjuk meg. A találmány szerinti eljárással előállított vegyületekkel végzett kezelés eredményeképpen a duzzadás folyamatosan gátódik meg a kezelés megszakítását követően is.

8. táblázat

Kísérleti vegyület (a példa sorszáma)	Dózis (mg/kg)	Megnövelt baloldali lábtérfogat (átlag \pm standard hiba)		
		17. nap	21. nap	27. nap
kontroll	-	1,62 \pm 0,26	1,86 \pm 0,30	2,02 \pm 0,44
12. példa	50	1,43 \pm 0,30	1,61 \pm 0,30	1,55 \pm 0,51

Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket nemcsak reumatikus ízületi gyulladás esetében lehet sikerrel alkalmazni, hanem más, a T-sejteknek a normális-tól eltérő működése következtében jelentkező autoimmun megbetegedéseknél is.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek – a képletben

R¹ és R³ egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot jelent,

R² hidrogén- vagy halogénatomot vagy 1–3 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot, 1–3 szénatomot tartalmazó alkoxycsoportot, nitrocsoprotot, cianocsoportot, karboxilcsoportot, (1–3 szénatomot tartalmazó) alkanoil-aminocsoportot vagy tozil-aminocsoportot jelent,

R⁴ jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport,

R⁵ hidrogénatomot, 1–3 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot vagy fenilcsoportot jelent, és

X jelentése oxigén- vagy kénatom vagy szulfonil- vagy szulfonilcsoport –,

valamint savakkal vagy bázisokkal alkotott gyógyászati lag elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) valamely (II) általános képletű vegyületet – a képletben R¹, R², R³, R⁴, R⁵ és X jelentése a tárgyi körben megadott – bázissal, majd oxidálószerrel reagáltatunk, vagy

b) valamely (IV) általános képletű vegyületet – a képletben R¹, R², R³, R⁴, R⁵ és X jelentése a tárgyi körben megadott, míg R⁷ jelentése 1–3 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy benzilcsoport – hidrolizálunk vagy redukálunk, és kívánt esetben

(i) egy kapott, X helyén kénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet megfelelő szulfonil- vagy szulfonil-származékká oxidálunk vagy az utóbbiak valamelyikét X helyén kénatomot tartalmazó vegyületté redukáljuk, és/vagy

(ii) R² helyén nitrocsoprotot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet aminocsoportot hordozóvá redukálunk, majd az utóbbit egy alkanoil- vagy tozil-halogeniddel reagáltatjuk, és így R² helyén alkanoil-amino- vagy tozil-aminocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet állítunk elő, vagy

(iii) R² helyén brómatomot hordozó (I) általános képletű vegyületet – adott esetben a karboxilcsoport átmeneti védelme mellett – cianogénezőszerez R² helyén cianocsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületté alakítunk, és/vagy

(iv) R² helyén cianocsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületet R² helyén karboxilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületté hidrolizálunk, és/vagy

(v) gyógyászati lag elfogadható sóit képzünk. (Elsőbbsége: 1988.09.22.)

15 2. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás és az (i) és (v) utólagos lépés olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R¹ és R³ egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot jelent,

20 R² jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–3 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, 1–3 szénatomot tartalmazó alkoxycsoport, nitrocsoprot, vagy tozil-aminocsoport,

R⁴ jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport,

25 R⁵ jelentése hidrogénatom, 1–3 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy fenilcsoport, és

X jelentése oxigén- vagy kénatom vagy szulfonil- vagy szulfonilcsoport –

30 *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1987.10.02.)

3. Eljárás elsősorban antireumatoid és immunmoduláns hatású gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet – a képletben R¹ és R³ egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot jelent,

R² hidrogén- vagy halogénatomot vagy 1–3 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot, 1–3 szénatomot tartalmazó alkoxycsoportot, nitrocsoprotot, cianocsoportot, karboxilcsoportot, (1–3 szénatomot tartalmazó) alkanoil-aminocsoportot vagy tozil-aminocsoportot jelent,

40 R⁴ jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport,

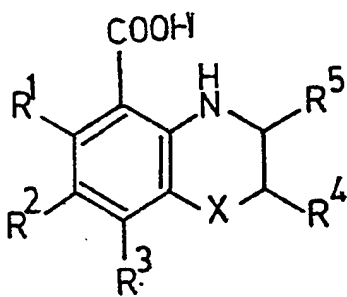
R⁵ hidrogénatomot, 1–3 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot vagy fenilcsoportot jelent, és

45 X jelentése oxigén- vagy kénatom vagy szulfonil- vagy szulfonilcsoport –

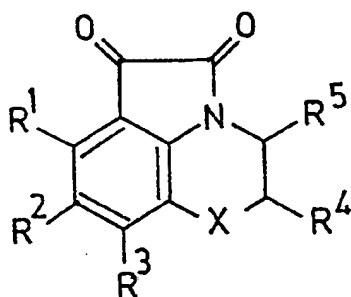
valamint savakkal vagy bázisokkal alkotott gyógyászati lag elfogadható sóikat képzünk, és/vagy

50 *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként valamely, a 2. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet – a képletben a helyettesítők jelentése a 2. igénypontban megadott – használunk. (Elsőbbsége: 1988.09.22.)

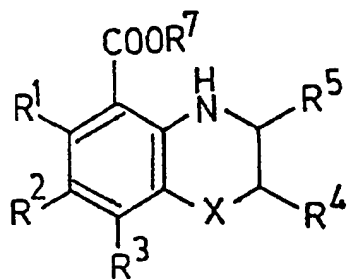
4. A 2. és 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként valamely, a 2. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet – a képletben a helyettesítők jelentése a 2. igénypontban megadott – használunk. (Elsőbbsége: 1987.10.02.)



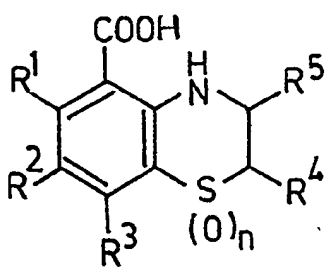
(I)



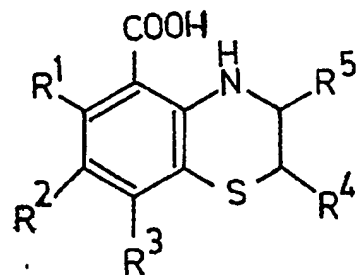
(II)



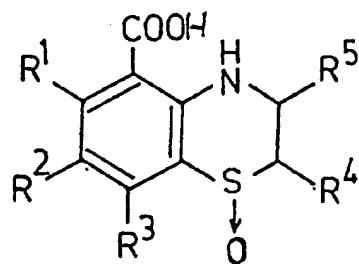
(IV)



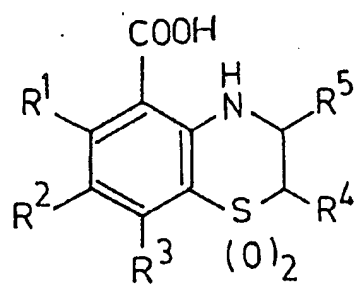
(V)



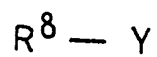
(VI)



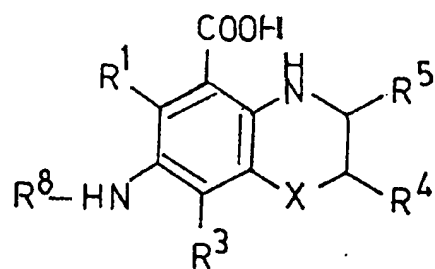
(VII)



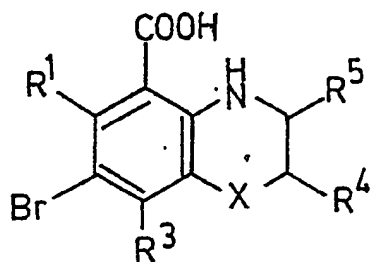
(VIII)



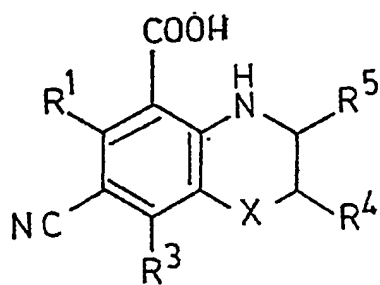
(XI)



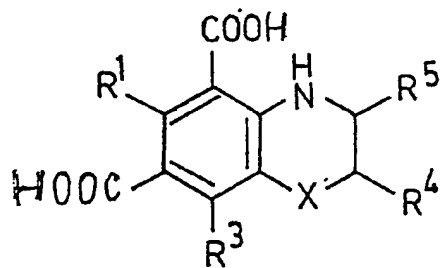
(XII)



(XIII)



(XIV)



(XV)